

氏 名	ば ば つかさ 馬 場 長
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3155 号
学位授与の日付	平 成 19 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Trophinin is a potent prognostic marker of ovarian cancer involved in platinum sensitivity (トロフィニンは卵巣癌のプラチナ製剤感受性に関与する有力な予後マーカーである)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 川 修 教 授 福 島 雅 典 教 授 川 上 浩 司

論 文 内 容 の 要 旨

卵巣表層上皮細胞を主な起源とする卵巣癌は婦人科悪性腫瘍患者の最大死因であり、過半数が腹腔内播種を伴う進行例であるため、病巣摘出完遂の可否とともに化学療法感受性が個々の症例の予後を左右する。一方、RAS 経路の異常な活性化が卵巣癌の多くに見られることから、卵巣表層上皮細胞を RAS によって *in vitro* で腫瘍化させ、それに伴う遺伝子変化を追うことは、発癌の理解や新しい治療法の開発に重要である。以上を目的として、卵巣表層上皮細胞にヒトテロメラーゼ逆転写酵素と SV40 を遺伝子導入して得られた不死化卵巣表層上皮細胞とさらに HRAS を導入し腫瘍化させた細胞を用いて、cDNA マイクロアレイを行ったところ、受精胚の着床に関わる接着分子であるトロフィニンが、RAS 導入に伴い最も発現が低下した遺伝子の一つであることを見いだした。トロフィニンの発現が認められた卵巣癌セルラインではシスプラチン感受性が有意に高く、42 例の III-IV 期進行卵巣癌症例を用いた予後検討では、トロフィニンの発現が認められた群で有意に予後が良好であった。さらに既出のマイクロアレイデータにおいてもプラチナ製剤感受性や予後にトロフィニンの発現が関わることが確認された。RNA 干渉法にてシスプラチン感受性卵巣癌細胞株におけるトロフィニンの発現を抑制したところシスプラチンの感受性が低下し、さらにヌードマウスにトロフィニン抑制株を接種後にシスプラチンを用いて治療実験を行ったところ治療抵抗性を示した。さらにトロフィニンの発現抑制により、マトリゲルを用いた間質への浸潤能の亢進も認められた。トロフィニンはこれまでその重要性が不明であったものの、これらのことより、トロフィニンは卵巣癌においてシスプラチン感受性と間質浸潤能に関与する有用な予後マーカーとなりうることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

卵巣表層上皮細胞を主な起源とする卵巣癌は婦人科悪性腫瘍患者の最大死因であり、過半数が腹腔内播種を伴う進行例であるため、病巣摘出完遂の可否とともに化学療法感受性が個々の症例の予後を左右する。一方、RAS 経路の異常な活性化が卵巣癌の多くに見られることから、卵巣表層上皮細胞を RAS によって *in vitro* で腫瘍化させ、それに伴う遺伝子変化を追うことは、発癌の理解や新しい治療法の開発に重要である。以上を目的として、卵巣表層上皮細胞にヒトテロメラーゼ逆転写酵素と SV40 を遺伝子導入して得られた不死化卵巣表層上皮細胞とさらに HRAS を導入し腫瘍化させた細胞を用いて、cDNA マイクロアレイを行ったところ、受精胚の着床に関わる接着分子であるトロフィニンが、RAS 導入に伴い最も発現が低下した遺伝子の一つであることを見いだした。トロフィニンの発現が認められた卵巣癌セルラインではシスプラチン感受性が有意に高く、42 例の III-IV 期進行卵巣癌症例を用いた予後検討では、トロフィニンの発現が認められた群で有意に予後が良好であった。さらに既出のマイクロアレイデータにおいてもプラチナ製剤感受性や予後にトロフィニンの発現が関わることが確認された。RNA 干渉法にてシスプラチン感受性卵巣癌細胞株におけるトロフィニンの発現を抑制したところシスプラチンの感受性が低下し、さらにヌードマウスにトロフィニン抑制株を接種後にシスプラチンを用いて治療実験を行ったところ治療抵抗性を示した。さらにトロフィニンの発現抑制により、マトリゲルを用いた間質への浸潤能の亢進も認めら

れた。トロフィニンはいままでその重要性が不明であったものの、これらのことより、トロフィニンは卵巣癌においてシスプラチン感受性と間質浸潤能に関与する有用な予後マーカーとなりうることが示唆された。

以上の研究は、卵巣癌のがん化機構およびシスプラチン感受性への関与解明に貢献し、婦人科腫瘍の研究に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成 19 年 8 月 21 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。